

## SEQUENCE LISTING

<110> VON EICHEL-STREIBER, CHRISTOPH  
BOQUET, PATRICE  
THELESTAM, MONICA

<120> METHOD OF INACTIVATION OF RAS SUBFAMILY PROTEINS AND  
AGENTS THEREFOR

<130> 98501/254992/bet

<140> 09/126,816  
<141> 1998-07-31

<150> PCT/EP97/00426  
<151> 1997-01-31

<150> 96 101 469.3  
<151> 1996-02-02

<160> 6

<170> PatentIn Ver. 2.1

<210> 1  
<211> 31  
<212> DNA  
<213> Artificial Sequence

<220>  
<223> Description of Artificial Sequence: Primer

<400> 1  
ggggaatttt aatgagctca gttaacaaag c 31

<210> 2  
<211> 29  
<212> DNA  
<213> Artificial Sequence

<220>  
<223> Description of Artificial Sequence: Primer

<400> 2  
ttcagataat gtaggtacca agtctatag 29

<210> 3  
<211> 29  
<212> DNA  
<213> Artificial Sequence

<220>  
<223> Description of Artificial Sequence: Primer

<400> 3  
ctatagactt ggtacctaca ttatctgaa 29



<210> 4  
 <211> 28  
 <212> DNA  
 <213> Artificial Sequence

<220>  
 <223> Description of Artificial Sequence: Primer

<400> 4  
 tattaacgtg ggccaatat atgtctac

28

<210> 5  
 <211> 25  
 <212> PRT  
 <213> Artificial Sequence

<220>  
 <223> Description of Artificial Sequence: Synthetic  
 peptide

<400> 5  
 Ser Ala Leu Thr Ile Gln Leu Ile Gln Asn His Phe Val Asp Glu Tyr  
 1 5 10 15  
 Asp Pro Thr Ile Glu Asp Ser Tyr Arg  
 20 25

<210> 6  
 <211> 2364  
 <212> PRT  
 <213> Clostridium sordellii

<400> 6  
 Met Asn Leu Val Asn Lys Ala Gln Leu Gln Lys Met Val Tyr Val Lys  
 1 5 10 15  
 Phe Arg Ile Gln Glu Asp Glu Tyr Val Ala Ile Leu Asn Ala Leu Glu  
 20 25 30  
 Glu Tyr His Asn Met Ser Glu Ser Ser Val Val Glu Lys Tyr Leu Lys  
 35 40 45  
 Leu Lys Asp Ile Asn Asn Leu Thr Asp Asn Tyr Leu Asn Thr Tyr Lys  
 50 55 60  
 Lys Ser Gly Arg Asn Lys Ala Leu Lys Lys Phe Lys Glu Tyr Leu Thr  
 65 70 75 80  
 Met Glu Val Leu Glu Leu Lys Asn Asn Ser Leu Thr Pro Val Glu Lys  
 85 90 95  
 Asn Leu His Phe Ile Trp Ile Gly Gly Gln Ile Asn Asp Thr Ala Ile  
 100 105 110

Asn	Tyr	Ile	Asn	Gln	Trp	Lys	Asp	Val	Asn	Ser	Asp	Tyr	Thr	Val	Lys	115	120	125
Phe	Val	Tyr	Asp	Ser	Asn	Ala	Phe	Leu	Ile	Asn	Thr	Leu	Lys	Lys	Thr	130	135	140
Ile	Val	Glu	Ser	Ala	Thr	Asn	Asn	Thr	Leu	Glu	Ser	Phe	Arg	Glu	Asn	145	150	155
Leu	Asn	Asp	Pro	Glu	Phe	Asp	Tyr	Asn	Lys	Phe	Tyr	Arg	Lys	Arg	Met	165	170	175
Glu	Ile	Ile	Tyr	Asp	Lys	Gln	Lys	His	Phe	Ile	Asp	Tyr	Tyr	Lys	Ser	180	185	190
Gln	Ile	Glu	Glu	Asn	Pro	Glu	Phe	Ile	Ile	Asp	Asn	Ile	Ile	Lys	Thr	195	200	205
Tyr	Leu	Ser	Asn	Glu	Tyr	Ser	Lys	Asp	Leu	Glu	Ala	Leu	Asn	Lys	Tyr	210	215	220
Ile	Glu	Glu	Ser	Leu	Asn	Lys	Ile	Thr	Ala	Asn	Asn	Gly	Asn	Asp	Ile	225	230	235
Arg	Asn	Leu	Glu	Lys	Phe	Ala	Asp	Glu	Asp	Leu	Val	Arg	Leu	Tyr	Asn	245	250	255
Gln	Glu	Leu	Val	Glu	Arg	Trp	Asn	Leu	Ala	Ala	Ala	Ser	Asp	Ile	Leu	260	265	270
Arg	Ile	Ser	Met	Leu	Lys	Glu	Asp	Gly	Gly	Val	Tyr	Leu	Asp	Val	Asp	275	280	285
Ile	Leu	Pro	Gly	Ile	Gln	Pro	Asp	Leu	Phe	Lys	Ser	Ile	Asn	Lys	Pro	290	295	300
Asp	Ser	Ile	Thr	Asn	Thr	Ser	Trp	Glu	Met	Ile	Lys	Leu	Glu	Ala	Ile	305	310	315
Met	Lys	Tyr	Lys	Glu	Tyr	Ile	Pro	Gly	Tyr	Thr	Ser	Lys	Asn	Phe	Asp	325	330	335
Met	Leu	Asp	Glu	Glu	Val	Gln	Arg	Ser	Phe	Glu	Ser	Ala	Leu	Ser	Ser	340	345	350
Lys	Ser	Asp	Lys	Ser	Glu	Ile	Phe	Leu	Pro	Leu	Asp	Asp	Ile	Lys	Val	355	360	365
Ser	Pro	Leu	Glu	Val	Lys	Ile	Ala	Phe	Ala	Asn	Asn	Ser	Val	Ile	Asn	370	375	380
Gln	Ala	Leu	Ile	Ser	Leu	Lys	Asp	Ser	Tyr	Cys	Ser	Asp	Leu	Val	Ile	385	390	395
Asn	Gln	Ile	Lys	Asn	Arg	Tyr	Lys	Ile	Leu	Asn	Asp	Asn	Leu	Asn	Pro	405	410	415

Ser Ile Asn Glu Gly Thr Asp Phe Asn Thr Thr Met Lys Ile Phe Ser  
 420 425 430  
 Asp Lys Leu Ala Ser Ile Ser Asn Glu Asp Asn Met Met Phe Met Ile  
 435 440 445  
 Lys Ile Thr Asn Tyr Leu Lys Val Gly Phe Ala Pro Asp Val Arg Ser  
 450 455 460  
 Thr Ile Asn Leu Ser Gly Pro Gly Val Tyr Thr Gly Ala Tyr Gln Asp  
 465 470 475 480  
 Leu Leu Met Phe Lys Asp Asn Ser Thr Asn Ile His Leu Leu Glu Pro  
 485 490 495  
 Glu Leu Arg Asn Phe Glu Phe Pro Lys Thr Lys Ile Ser Gln Leu Thr  
 500 505 510  
 Glu Gln Glu Ile Thr Ser Leu Trp Ser Phe Asn Gln Ala Arg Ala Lys  
 515 520 525  
 Ser Gln Phe Glu Glu Tyr Lys Lys Gly Tyr Phe Glu Gly Ala Leu Gly  
 530 535 540  
 Glu Asp Asp Asn Leu Asp Phe Ala Gln Asn Thr Val Leu Asp Lys Asp  
 545 550 555 560  
 Tyr Val Ser Lys Lys Ile Leu Ser Ser Met Lys Thr Arg Asn Lys Glu  
 565 570 575  
 Tyr Ile His Tyr Ile Val Gln Leu Gln Gly Asp Lys Ile Ser Tyr Glu  
 580 585 590  
 Ala Ser Cys Asn Leu Phe Ser Lys Asp Pro Tyr Ser Ser Ile Leu Tyr  
 595 600 605  
 Gln Lys Asn Ile Glu Gly Ser Glu Thr Ala Tyr Tyr Tyr Tyr Val Ala  
 610 615 620  
 Asp Ala Glu Ile Lys Glu Ile Asp Lys Tyr Arg Ile Pro Tyr Gln Ile  
 625 630 635 640  
 Ser Asn Lys Arg Asn Ile Lys Leu Thr Phe Ile Gly His Gly Lys Ser  
 645 650 655  
 Glu Phe Asn Thr Asp Thr Phe Ala Asn Leu Asp Val Asp Ser Leu Ser  
 660 665 670  
 Ser Glu Ile Glu Thr Ile Leu Asn Leu Ala Lys Ala Asp Ile Ser Pro  
 675 680 685  
 Lys Tyr Ile Glu Ile Asn Leu Leu Gly Cys Asn Met Phe Ser Tyr Ser  
 690 695 700  
 Ile Tyr Ala Glu Glu Thr Tyr Pro Gly Lys Leu Leu Leu Lys Ile Lys  
 705 710 715 720

Asp	Arg	Val	Ser	Glu	Leu	Met	Pro	Ser	Ile	Ser	Gln	Asp	Ser	Ile	Thr	725	730	735
Val	Ser	Ala	Asn	Gln	Tyr	Glu	Val	Arg	Ile	Asn	Glu	Glu	Gly	Lys	Arg	740	745	750
Glu	Ile	Leu	Asp	His	Ser	Gly	Lys	Trp	Ile	Asn	Lys	Glu	Glu	Ser	Ile	755	760	765
Ile	Lys	Asp	Ile	Ser	Ser	Lys	Glu	Tyr	Ile	Ser	Phe	Asn	Pro	Lys	Glu	770	775	780
Asn	Lys	Ile	Ile	Val	Lys	Ser	Lys	Tyr	Leu	His	Glu	Leu	Ser	Thr	Leu	785	790	795
Leu	Gln	Glu	Ile	Arg	Asn	Asn	Ala	Asn	Ser	Ser	Asp	Ile	Asp	Leu	Glu	805	810	815
Lys	Lys	Val	Met	Leu	Thr	Glu	Cys	Glu	Ile	Asn	Val	Ala	Ser	Asn	Ile	820	825	830
Asp	Arg	Gln	Ile	Val	Glu	Gly	Arg	Ile	Glu	Glu	Ala	Lys	Asn	Leu	Thr	835	840	845
Ser	Asp	Ser	Ile	Asn	Tyr	Ile	Lys	Asn	Glu	Phe	Lys	Leu	Ile	Glu	Ser	850	855	860
Ile	Ser	Asp	Ser	Leu	Tyr	Asp	Leu	Lys	His	Gln	Asn	Gly	Leu	Asp	Asp	865	870	875
Ser	His	Phe	Ile	Ser	Phe	Glu	Asp	Ile	Ser	Lys	Thr	Glu	Asn	Gly	Phe	885	890	895
Arg	Ile	Arg	Phe	Ile	Asn	Lys	Glu	Thr	Gly	Asn	Ser	Ile	Phe	Ile	Glu	900	905	910
Thr	Glu	Lys	Glu	Ile	Phe	Ser	Glu	Tyr	Ala	Thr	His	Ile	Ser	Lys	Glu	915	920	925
Ile	Ser	Asn	Ile	Lys	Asp	Thr	Ile	Phe	Asp	Asn	Val	Asn	Gly	Lys	Leu	930	935	940
Val	Lys	Lys	Val	Asn	Leu	Asp	Ala	Ala	His	Glu	Val	Asn	Thr	Leu	Asn	945	950	955
Ser	Ala	Phe	Phe	Ile	Gln	Ser	Leu	Ile	Glu	Tyr	Asn	Thr	Thr	Lys	Glu	965	970	975
Ser	Leu	Ser	Asn	Leu	Ser	Val	Ala	Met	Lys	Val	Gln	Val	Tyr	Ala	Gln	980	985	990
Leu	Phe	Ser	Thr	Gly	Leu	Asn	Thr	Ile	Thr	Asp	Ala	Ser	Lys	Val	Val	995	1000	1005
Glu	Leu	Val	Ser	Thr	Ala	Leu	Asp	Glu	Thr	Ile	Asp	Leu	Leu	Pro	Thr	1010	1015	1020

Leu Ser Glu Gly Leu Pro Ile Ile Ala Thr Ile Ile Asp Gly Val Ser  
 1025 1030 1035 1040  
 Leu Gly Ala Ala Ile Lys Glu Leu Ser Glu Thr Asn Asp Pro Leu Leu  
 1045 1050 1055  
 Arg Gln Glu Ile Glu Ala Lys Ile Gly Ile Met Ala Val Asn Leu Thr  
 1060 1065 1070  
 Ala Ala Ser Thr Ala Ile Val Thr Ser Ala Leu Gly Ile Ala Ser Gly  
 1075 1080 1085  
 Phe Ser Ile Leu Leu Val Pro Leu Ala Gly Ile Ser Ala Gly Ile Pro  
 1090 1095 1100  
 Ser Leu Val Asn Asn Glu Leu Ile Leu Gln Asp Lys Ala Thr Lys Val  
 1105 1110 1115 1120  
 Ile Asp Tyr Phe Lys His Ile Ser Leu Ala Glu Thr Glu Gly Ala Phe  
 1125 1130 1135  
 Thr Leu Leu Asp Asp Lys Ile Ile Met Pro Gln Asp Asp Leu Val Leu  
 1140 1145 1150  
 Ser Glu Ile Asp Phe Asn Asn Asn Ser Ile Thr Leu Gly Lys Cys Glu  
 1155 1160 1165  
 Ile Trp Arg Ala Glu Gly Gly Ser Gly His Thr Leu Thr Asp Asp Ile  
 1170 1175 1180  
 Asp His Phe Phe Ser Ser Pro Ser Ile Thr Tyr Arg Lys Pro Trp Leu  
 1185 1190 1195 1200  
 Ser Ile Tyr Asp Val Leu Asn Ile Lys Lys Glu Lys Ile Asp Phe Ser  
 1205 1210 1215  
 Lys Asp Leu Met Val Leu Pro Asn Ala Pro Asn Arg Val Phe Gly Tyr  
 1220 1225 1230  
 Glu Met Gly Trp Thr Pro Gly Phe Arg Ser Leu Asp Asn Asp Gly Thr  
 1235 1240 1245  
 Lys Leu Leu Asp Arg Ile Arg Asp His Tyr Glu Gly Gln Phe Tyr Trp  
 1250 1255 1260  
 Arg Tyr Phe Ala Phe Ile Ala Asp Ala Leu Ile Thr Lys Leu Lys Pro  
 1265 1270 1275 1280  
 Arg Tyr Glu Asp Thr Asn Val Arg Ile Asn Leu Asp Gly Asn Thr Arg  
 1285 1290 1295  
 Ser Phe Ile Val Pro Val Ile Thr Thr Glu Gln Ile Arg Lys Asn Leu  
 1300 1305 1310  
 Ser Tyr Ser Phe Tyr Gly Ser Gly Gly Ser Tyr Ser Leu Ser Leu Ser  
 1315 1320 1325

Pro Tyr Asn Met Asn Ile Asp Leu Asn Leu Val Glu Asn Asp Thr Trp  
 1330 1335 1340  
 Val Ile Asp Val Asp Asn Val Val Lys Asn Ile Thr Ile Glu Ser Asp  
 1345 1350 1355 1360  
 Glu Ile Gln Lys Gly Glu Leu Ile Glu Asn Ile Leu Ser Lys Leu Asn  
 1365 1370 1375  
 Ile Glu Asp Asn Lys Ile Ile Leu Asn Asn His Thr Ile Asn Phe Tyr  
 1380 1385 1390  
 Gly Asp Ile Asn Glu Ser Asn Arg Phe Ile Ser Leu Thr Phe Ser Ile  
 1395 1400 1405  
 Leu Glu Asp Ile Asn Ile Ile Ile Glu Ile Asp Leu Val Ser Lys Ser  
 1410 1415 1420  
 Tyr Lys Ile Leu Leu Ser Gly Asn Cys Met Lys Leu Ile Glu Asn Ser  
 1425 1430 1435 1440  
 Ser Asp Ile Gln Gln Lys Ile Asp His Ile Gly Phe Asn Gly Glu His  
 1445 1450 1455  
 Gln Lys Tyr Ile Phe Tyr Ser Tyr Ile Asp Asn Glu Thr Lys Tyr Asn  
 1460 1465 1470  
 Gly Phe Ile Asp Tyr Ser Lys Lys Glu Gly Leu Phe Thr Ala Glu Phe  
 1475 1480 1485  
 Ser Asn Glu Ser Ile Ile Arg Asn Ile Tyr Met Pro Asp Ser Asn Asn  
 1490 1495 1500  
 Leu Phe Ile Tyr Ser Ser Lys Asp Leu Lys Asp Ile Arg Ile Ile Asn  
 1505 1510 1515 1520  
 Lys Gly Asp Val Lys Leu Leu Ile Gly Asn Tyr Phe Lys Asp Asp Met  
 1525 1530 1535  
 Lys Val Ser Leu Ser Phe Thr Ile Glu Asp Thr Asn Thr Ile Lys Leu  
 1540 1545 1550  
 Asn Gly Val Tyr Leu Asp Glu Asn Gly Val Ala Gln Ile Leu Lys Phe  
 1555 1560 1565  
 Met Asn Asn Ala Lys Ser Ala Leu Asn Thr Ser Asn Ser Leu Met Asn  
 1570 1575 1580  
 Phe Leu Glu Ser Ile Asn Ile Lys Asn Ile Phe Tyr Asn Asn Leu Asp  
 1585 1590 1595 1600  
 Pro Asn Ile Glu Phe Ile Leu Asp Thr Asn Phe Ile Ile Ser Gly Ser  
 1605 1610 1615  
 Asn Ser Ile Gly Gln Phe Glu Leu Ile Cys Asp Lys Asp Lys Asn Ile  
 1620 1625 1630

Gln Pro Tyr Phe Ile Asn Phe Lys Ile Lys Glu Thr Ser Tyr Thr Leu  
 1635 1640 1645  
 Tyr Val Gly Asn Arg Gln Asn Leu Ile Val Glu Pro Ser Tyr His Leu  
 1650 1655 1660  
 Asp Asp Ser Gly Asn Ile Ser Ser Thr Val Ile Asn Phe Ser Gln Lys  
 1665 1670 1675 1680  
 Tyr Leu Tyr Gly Ile Asp Arg Tyr Val Asn Lys Val Ile Ile Ala Pro  
 1685 1690 1695  
 Asn Leu Tyr Thr Asp Glu Ile Asn Ile Thr Pro Val Tyr Lys Pro Asn  
 1700 1705 1710  
 Tyr Ile Cys Pro Glu Val Ile Ile Leu Asp Ala Asn Tyr Ile Asn Glu  
 1715 1720 1725  
 Lys Ile Asn Val Asn Ile Asn Asp Leu Ser Ile Arg Tyr Val Trp Asp  
 1730 1735 1740  
 Asn Asp Gly Ser Asp Leu Ile Leu Ile Ala Asn Ser Glu Glu Asp Asn  
 1745 1750 1755 1760  
 Gln Pro Gln Val Lys Ile Arg Phe Val Asn Val Phe Lys Ser Asp Thr  
 1765 1770 1775  
 Ala Ala Asp Lys Leu Ser Phe Asn Phe Ser Asp Lys Gln Asp Val Ser  
 1780 1785 1790  
 Val Ser Lys Ile Ile Ser Thr Phe Ser Leu Ala Ala Tyr Ser Asp Gly  
 1795 1800 1805  
 Phe Phe Asp Tyr Glu Phe Gly Leu Val Ser Leu Asp Asn Asp Tyr Phe  
 1810 1815 1820  
 Tyr Ile Asn Ser Phe Gly Asn Met Val Ser Gly Leu Ile Tyr Ile Asn  
 1825 1830 1835 1840  
 Asp Ser Leu Tyr Tyr Phe Lys Pro Pro Lys Asn Asn Leu Ile Thr Gly  
 1845 1850 1855  
 Phe Thr Thr Ile Asp Gly Asn Lys Tyr Tyr Phe Asp Pro Thr Lys Ser  
 1860 1865 1870  
 Gly Ala Ala Ser Ile Gly Glu Ile Thr Ile Asp Gly Lys Asp Tyr Tyr  
 1875 1880 1885  
 Phe Asn Lys Gln Gly Ile Leu Gln Val Gly Val Ile Asn Thr Ser Asp  
 1890 1895 1900  
 Gly Leu Lys Tyr Phe Ala Pro Ala Gly Thr Leu Asp Glu Asn Leu Glu  
 1905 1910 1915 1920  
 Gly Glu Ser Val Asn Phe Ile Gly Lys Leu Asn Ile Asp Gly Lys Ile  
 1925 1930 1935



Tyr Tyr Phe Glu Asp Asn Tyr Arg Ala Ala Val Glu Trp Lys Leu Leu  
 1940 1945 1950  
 Asp Asp Glu Thr Tyr Tyr Phe Asn Pro Lys Thr Gly Glu Ala Leu Lys  
 1955 1960 1965  
 Gly Leu His Gln Ile Gly Asp Asn Lys Tyr Tyr Phe Asp Asp Asn Gly  
 1970 1975 1980  
 Ile Met Gln Thr Gly Phe Ile Thr Ile Asn Asp Lys Val Phe Tyr Phe  
 1985 1990 1995 2000  
 Asn Asn Asp Gly Val Met Gln Val Gly Tyr Ile Glu Val Asn Gly Lys  
 2005 2010 2015  
 Tyr Phe Tyr Phe Gly Lys Asn Gly Glu Arg Gln Leu Gly Phe Phe Asn  
 2020 2025 2030  
 Thr Pro Asp Gly Phe Lys Phe Phe Gly Pro Lys Asp Asp Asp Leu Gly  
 2035 2040 2045  
 Thr Glu Glu Gly Glu Leu Thr Leu Tyr Asn Gly Ile Leu Asn Phe Asn  
 2050 2055 2060  
 Gly Lys Ile Tyr Phe Phe Asp Ile Ser Asn Thr Ala Val Val Gly Trp  
 2065 2070 2075 2080  
 Gly Thr Leu Asp Asp Gly Ser Thr Tyr Tyr Phe Asp Asp Asn Arg Ala  
 2085 2090 2095  
 Glu Ala Cys Ile Gly Leu Thr Val Ile Asn Asp Cys Lys Tyr Tyr Phe  
 2100 2105 2110  
 Asp Asp Asn Gly Ile Arg Gln Leu Gly Phe Ile Thr Ile Asn Asp Asn  
 2115 2120 2125  
 Ile Phe Tyr Phe Ser Glu Ser Gly Lys Ile Glu Leu Gly Tyr Gln Asn  
 2130 2135 2140  
 Ile Asn Gly Asn Tyr Phe Tyr Ile Asp Glu Ser Gly Leu Val Leu Ile  
 2145 2150 2155 2160  
 Gly Val Phe Asp Thr Pro Asp Gly Tyr Lys Tyr Phe Ala Pro Leu Asn  
 2165 2170 2175  
 Thr Val Asn Asp Asn Ile Tyr Gly Gln Ala Val Lys Tyr Ser Gly Leu  
 2180 2185 2190  
 Val Arg Val Asn Glu Asp Val Tyr Tyr Phe Gly Glu Thr Tyr Lys Ile  
 2195 2200 2205  
 Glu Thr Gly Trp Ile Glu Asn Glu Thr Asp Lys Tyr Tyr Phe Asp Pro  
 2210 2215 2220  
 Glu Thr Lys Lys Ala Tyr Lys Gly Ile Asn Val Val Asp Asp Ile Lys  
 2225 2230 2235 2240

Tyr Tyr Phe Asp Glu Asn Gly Ile Met Arg Thr Gly Leu Ile Ser Phe  
2245 2250 2255

Glu Asn Asn Asn Tyr Tyr Phe Asn Glu Asp Gly Lys Met Gln Phe Gly  
2260 2265 2270

Tyr Leu Asn Ile Lys Asp Lys Met Phe Tyr Phe Gly Lys Asp Gly Lys  
2275 2280 2285

Met Gln Ile Gly Val Phe Asn Thr Pro Asp Gly Phe Lys Tyr Phe Ala  
2290 2295 2300

His Gln Asn Thr Leu Asp Glu Asn Phe Glu Gly Glu Ser Ile Asn Tyr  
2305 2310 2315 2320

Thr Gly Trp Leu Asp Leu Asp Gly Lys Arg Tyr Tyr Phe Thr Asp Glu  
2325 2330 2335

Tyr Ile Ala Ala Thr Gly Ser Leu Thr Ile Asp Gly Tyr Asn Tyr Tyr  
2340 2345 2350

Phe Asp Pro Asp Thr Ala Glu Leu Val Val Ser Glu  
2355 2360

---